

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 371 659 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
17.12.2003 Bulletin 2003/51

(51) Int Cl.7: **C07K 5/06, C07K 5/02,
C07D 209/42**

(21) Numéro de dépôt: **03292133.0**

(22) Date de dépôt: **29.08.2003**

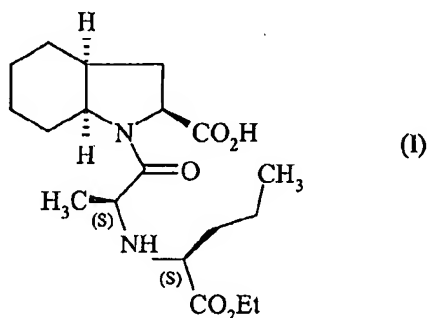
(84) Etats contractants désignés:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR**
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK

(72) Inventeurs:
• **Dubuffet, Thierry**
76190 Autretot (FR)
• **Lecouve, Jean-Pierre**
76600 Le Havre (FR)

(71) Demandeur: **Les Laboratoires Servier**
92415 Courbevoie Cedex (FR)

(54) **Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables**

(57) Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :

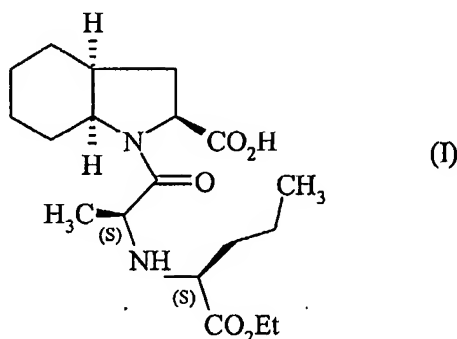


et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

EP 1 371 659 A1

Description

[0001] La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I):



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

[0002] Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

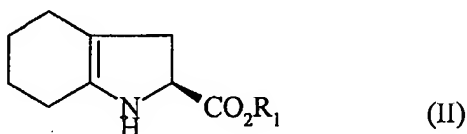
[0003] Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

[0004] Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

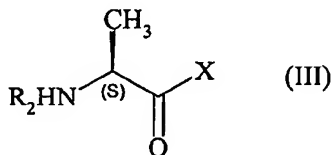
Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

[0005] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril.

[0006] Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II):

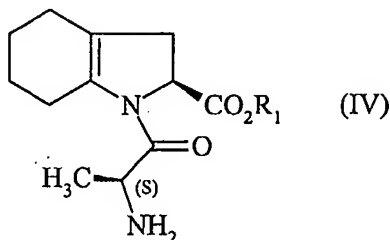


dans laquelle R_1 représente un groupement benzyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, avec un composé de formule (III), de configuration S:

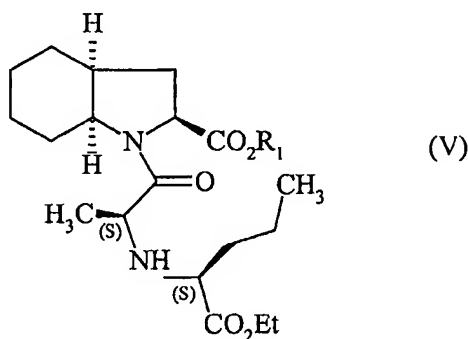


dans laquelle X représente un atome d'halogène, et R_2 représente un groupement protecteur de la fonction amino,

en présence d'une base,
pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (IV) :



15 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
que l'on met en réaction avec le 2-oxo-pentanoate d'éthyle, sous pression d'hydrogène, en présence de platine sur
charbon,
pour conduire au composé de formule (V) :



35 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
que l'on déprotège, pour conduire au composé de formule (I).

[0007] Parmi les groupements protecteurs de la fonction amino utilisables dans le procédé de la présente invention,
on peut citer à titre non limitatif les groupements tert-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl et benzyle.

[0008] R_1 représente préférentiellement le groupement benzyle. Dans ce cas, le groupement protecteur de la fonction
amino est préférentiellement le groupement tert-butyloxycarbonyl.

40 [0009] Parmi les bases utilisables dans la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on peut citer à titre
non limitatif les amines organiques telles que la triéthylamine, la pyridine, la N-méthylmorpholine ou la diisopropylé-
thylamine, et les bases minérales telles que NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 ou KHCO_3 .

[0010] La réaction entre le composé de formule (IV) et le 2-oxopentanoate d'éthyle est préférentiellement effectuée
45 dans l'acétate d'éthyle, l'acide acétique ou dans un solvant alcoolique, sous pression atmosphérique, à une température
comprise entre 20 et 60°C.

EXEMPLE : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-pro-
pionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxyllique

50 Stade A : (2S)-1-[(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-2,3-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzy-
le

55 [0011] Dans un réacteur, charger 200 g de (2S)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de
dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 107 ml de triéthylamine, puis
162 g de chlorure de (2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyle. Amener ensuite le mélange à température
ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau puis avec une solution diluée d'acide
acétique. La solution de (2S)-1-[(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxyla-
te de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Stade B : (2S)-1-((2S)-2-Aminopropionyl)-2,3-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

[0012] Dans un réacteur, charger la solution obtenue au stade précédent, puis ajouter 133 g d'acide trifluoroacétique. Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, laver le mélange à l'eau, puis avec une solution saturée de bicarbonate de soude, et évaporer les solvants, pour conduire au (2S)-1-((2S)-2-aminopropionyl)-2,3-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle.

Stade C : (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(Éthoxycarbonyl)-butylamino)-propionyl)-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

[0013] Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent et 88 g de 2-oxopentanoate d'éthyle en solution dans l'acétate d'éthyle, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression atmosphérique à 40°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Éliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration, laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.

Le (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino)-propionyl)-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle est ainsi obtenu avec un rendement de 85 %.

Stade D : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino)-propionyl)-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

[0014] Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'éthanol, puis 5 g de Pd/C à 10 %. Hydrogéner sous pression atmosphérique à 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Éliminer le catalyseur par filtration, puis évaporer le solvant.

L'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino)-propionyl)-octahydro-1H-indole-2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de 85 %.

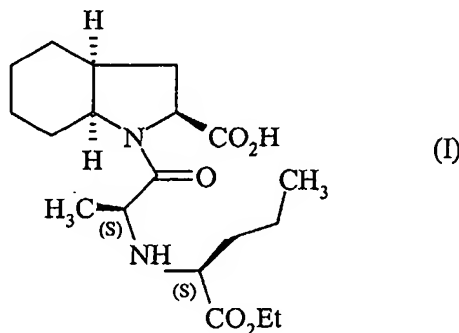
Stade E : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino)-propionyl)-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

[0015] Le composé obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétonitrile, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétat d'éthyle sont ajoutés.

La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C. Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétonitrile, séché puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95% et une pureté énantiomérique de 99%.

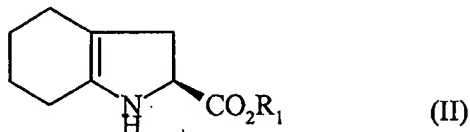
Revendications

1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I):

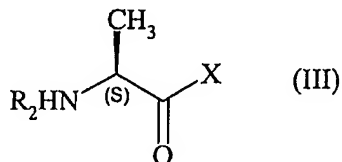


et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

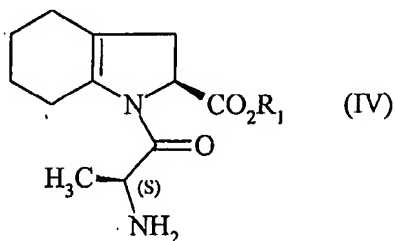
caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II) :



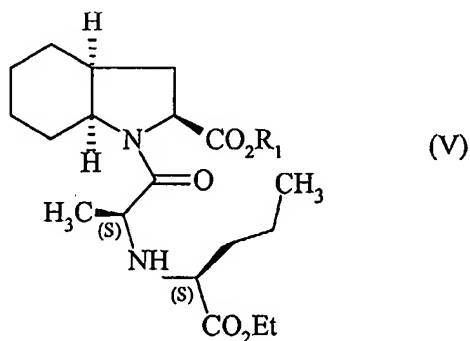
10 dans laquelle R₁ représente un groupement benzyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, avec un composé de formule (III), de configuration S :



20 dans laquelle X représente un atome d'halogène, et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction amino, en présence d'une base, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (IV) :



35 dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, que l'on met en réaction avec le 2-oxo-pentanoate d'éthyle, sous pression d'hydrogène, en présence de platine sur charbon, pour conduire au composé de formule (V) :



55 dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, que l'on déprotège, pour conduire au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le groupement protecteur de la fonction

amino est un groupement tert-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl ou benzyle.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** R₁ représente un groupement benzyle, et le groupement protecteur de la fonction amino est un groupement tert-butyloxycarbonyl.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** la base utilisée pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III) est une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine, la N-méthylmorpholine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale telle que NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ ou KHCO₃.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** la réaction entre le composé de formule (IV) et le 2-oxopentanoate d'éthyle est effectuée dans l'acétate d'éthyle, l'acide acétique ou dans un solvant alcoolique.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, **caractérisé en ce que** la réaction entre le composé de formule (IV) et le 2-oxopentanoate d'éthyle est effectuée à pression atmosphérique.
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, **caractérisé en ce que** la réaction entre le composé de formule (IV) et le 2-oxopentanoate d'éthyle est effectuée à une température comprise entre 20 et 60°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 03 29 2133

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A	EP 1 319 668 A (SERVIER LAB) 18 juin 2003 (2003-06-18) * le document en entier *	1-8	C07K5/06 C07K5/02 C07D209/42
A	HUFFMAN M A ET AL: "Improved Stereoselectivity in the Heterogeneous Catalytic Synthesis of Enalapril Obtained Through Multidimensional Screening" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 5, 29 janvier 1999 (1999-01-29), pages 831-834, XP004151458 ISSN: 0040-4039 * le document en entier *	1-8	
A	BLACKLOCK T J ET AL: "SYNTHESIS OF SEMISYNTHETIC DIPEPTIDES USING N-CARBOXYANHYDRIDES AND CHIRAL INDUCTION ON RANEY NICKEL. A METHOD PRACTICAL FOR LARGE SCALE" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 53, no. 4, 1988, pages 836-844, XP000914389 ISSN: 0022-3263 * le document en entier *	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7) C07D C07K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche MUNICH		Date d'achèvement de la recherche 27 octobre 2003	Examineur Schmid, J-C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03 02 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 03 29 2133

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

27-10-2003

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1319668 A	18-06-2003	EP 1319668 A1	18-06-2003

EPO FORM P0480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82